

学位授与番号	医博乙第1258号
学位授与年月日	平成6年1月19日
氏名	長谷部 保彦
学位論文題目	β 2-ミクログロブリンの重合によるアミロイド形成について

論文審査委員	主査	教授	山本 健一
	副査	教授	中西 功夫
		教授	高橋 守信

内容の要旨および審査の結果の要旨

アミロイド症で沈着するアミロイドは血清中の前駆蛋白からの変換によると考えられているが、変換の機構については未解決である。 β 2-ミクログロブリン (β 2-microglobulin, β 2-m) によるアミロイド症は長期人工透析を続けた患者におこり、血清中の β 2-m が長期間高値となることが条件である。本研究においては物理化学的操作により試験管内でアミロイド線維が形成されるか否かを以下のように検討した。イタイイタイ病患者の尿より精製した β 2-m を用い、1) 限外濾過により濃縮する、2) 透析によりイオン強度を低下させる、3) 透析により pH を酸性にする、等の操作を加えた。次に、これらの操作により得られた沈殿物のアミロイド形成への中間状態を分析するために蛋白定量、混濁度の測定、円偏光二色性 (circular dichroism, CD) 測定、分子量測定、寒天及び免疫電気泳動法、アミロイド染色法などを行った。上記の3つの条件において沈殿の形成はいずれも混濁度の増加として認められた。一方沈殿物を遠心した上清中の β 2-m 濃度はいずれの場合も減少していた。

1) と 2) の条件では CD、寒天及び免疫電気泳動上の変化は認められなかったが、3) の pH を 4.3 の酸性にする条件下では CD の急速な変化があり、寒天電気泳動では陽極側に新しいバンドが出現した。沈殿物をコンゴ赤により染色すると赤く染まる部分が点在し、その比率は 2) の塩濃度低下が最も多く、次いで 1) の濃縮であり、3) の pH 酸性下にする条件では染色されるものが非常に少なかった。

偏光顕微鏡によりコンゴ赤に染まる沈殿には緑黄色の複屈折が観察され、それは電子顕微鏡によりアミロイド特有の細線維の集積として観察された。

以上のことから 3) の pH 酸性条件下の様に β 2-m の高次構造が変わるのではなく 1) 濃縮や 2) 塩濃度低下の様な条件下により高次構造を保ったままゆっくりと沈殿を形成されると、 β 2-m の重合によりアミロイド線維への変化が確かめられた。

またこれに関連して臨床検査の分野において尿中の β 2-m を正確に定量することが困難であるといわれており、その理由として酸性尿では尿にある酸性プロテアーゼにより β 2-m が分解されるためであると考えられていた。しかし本研究により、それは酸性プロテアーゼによる β 2m の分解によるものではなく、 β 2m の重合により沈殿形成によるものであることが明らかとなった。

以上、本論文はアミロイド形成の初期反応を解明した意義ある論文と認められた。